

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

— 33

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

George GORDON

Né le 23 juin 1907, à Hartford, Connecticut, U. S. A.

ÉPIDÉMIOLOGIE, SÉROTHÉRAPIE ET VACCINATION

CONTRE LA

POLIOMYÉLITE ÉPIDÉMIQUE

AUX ÉTATS-UNIS

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

George GORDON

Né le 23 juin 1907, à Hartford, Connecticut, U. S. A.

ÉPIDÉMIOLOGIE, SÉROTHÉRAPIE ET VACCINATION

CONTRE LA

POLIOMYÉLITE ÉPIDÉMIQUE

AUX ÉTATS-UNIS

Président : M. L. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.	LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
BERNARD (E.).. Pathologie médicale.	LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.	LEMAIRE Pathologie expérimentale.
BULLIARD Histologie.	LEVEUF Pathologie chirurgicale.
CATHALA Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
DOGNON Physique.	MOREAU Pathologie médicale.
FEY Urologie.	MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
GALLIARD Parasitologie.	MOUQUIN Pathologie médicale.
GASTINEL Bactériologie.	OBERLING Anatomie pathologique.
DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie chirurgicale.	PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
GAYET Physiologie.	PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
GIROUD Histologie.	PORTES Obstétrique.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.	RICHET Physiologie.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.	SANNIÉ Chimie biologique.
HAZARD Pharmacologie.	SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN Anatomie pathologique.	TROISIER Pathologie expérimentale.
JOANNON Hygiène.	TURPIN Pathologie médicale.
LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.	VIGNES Obstétrique.
LACOMME Obstétrique.	WILMOTH Pathologie chirurgicale.
	Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	LEROUX Anatomie pathologique.
BUSQUET Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
CHAILLEY-BERT.. Physiologie.	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLÉRY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER.	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR TANON

**Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive
Professeur de Clinique coloniale
Conseiller technique du Ministre de la Santé publique
Inspecteur général des Services techniques d'hygiène
de la Préfecture de Police
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur**

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A M. LE PROFESSEUR NAVARRE

Professeur à l'Ecole de Caen
Sous-directeur de l'Institut d'hygiène à Paris
Chef des Travaux de l'Ecole de Médecine coloniale
Chevalier de la Légion d'honneur

*Remerciements pour tous les conseils
utiles et pratiques qu'il nous a donnés.*

A. M. HALBRON

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'honneur

En faible hommage d'un grand respect.

Ses conférences cliniques et ses renseignements pratiques m'ont vraiment appris la base de la médecine clinique.

A M. LE PROFESSEUR HOVELACQUE

Hommages.

Épidémiologie, Sérothérapie et Vaccination
CONTRE LA
Poliomyélite épidémique aux États-Unis

Avant-propos.

Ce n'est nullement notre intention dans ce modeste ouvrage de résoudre les questions profondes qui inquiètent encore les médecins qui s'intéressent à la poliomyélite, mais plutôt de mettre devant les yeux de ceux qui me feront l'honneur de lire cette thèse la nécessité d'une vaccination prophylactique comme dans la variole.

Nous passerons sur les questions de l'épidémiologie et nous soulignerons les expériences d'hôpital et de laboratoire qui nous montreront l'inefficacité du sérum de convalescent non seulement au point de vue de la prophylaxie, mais aussi dans la prévention des paralysies définitives dans le stade pré-paralytique.

L'étude de la poliomyélite est passionnante. Le fait que la poliomyélite frappe les enfants, qu'elle est épidémique, qu'elle a parfois une haute mortalité, mais est plutôt à craindre à cause des paralysies, donne à cette maladie une allure dramatique qu'on ne peut trouver qu'au théâtre.

Notre admiration pour les hommes qui ont fait des travaux sur cette question est inexprimable : Flexner, Lewis, Noguchi, Clark, Kling, Petterson, Wernstedt, Landsteiner, Poppper, Heine, Langhoste, Medin, Netter, Levaditi, Rosenow, Hornus, Draper, Leake, Park, Kolmer, Ball, Aycock, Toomey, Brodie et Abramson.

Nous avons tâché d'éviter les chiffres, les dessins, les tableaux et les techniques. Nous avons écrit dans un langage simple.

Mention et remerciements aux D^r Brodie et D^r Kolmer, pour les beaux travaux qu'on trouvera en partie dans ces pages. C'est en lisant leurs travaux que j'ai été inspiré d'écrire cette thèse.

Maintes fois on a parlé d'une vaccination contre la poliomyélite. Nous l'avons maintenant et c'est notre désir ardent qu'elle rentre dans la pratique courante, comme les autres méthodes de vaccination.

Les travaux les plus instructifs et laborieux sur la vaccination ont été faits aux Etats-Unis, et c'est la raison pour laquelle nous avons choisi le titre *Epidémiologie, sérothérapie et vaccination contre la poliomyélite aux Etats-Unis*.

CHAPITRE I

Historique.

C'est Heine, en 1840, à Stuttgart, qui décrit le premier la paralysie aiguë des enfants. En 1841, Colmer et Feliciano (Louisiane) écrivent au sujet d'un enfant atteint d'hémiplégie après sa mère ; huit à dix autres enfants étaient pris de paralysie dans la même région pendant une période de trois mois. Un peu plus tard, Caverly et Mc Hail font des reportages très intéressants sur une épidémie à Otter Creek Valley. Duchenne, de Boulogne, en 1855, affirme son origine spinale, et Vulpian décrit avec détails les lésions cellulaires des cornes antérieures. La nature contagieuse de la maladie, déjà entrevue par Cordier, de Lyon, et P. Marie, est affirmée en 1890 par Medin, qui décrit une épidémie de 250 cas. Charcot l'avait déjà étudiée en 1870 et la décrit comme une dégénérescence aiguë des cellules de la corne antérieure. En 1884, Strumpell a noté la ressemblance de la poliomyélite et l'encéphalite de l'enfant. Il a conclu que ces deux types de maladies avaient un facteur étiologique commun, et qu'ils avaient un seul agent pathogène. Sa connaissance de la forme cérébrale de la maladie est une des

plus importantes contributions à la clinique. Les travaux classiques et détaillés de Heine et Medin sont à la base de notre connaissance de la maladie et, à juste raison, on l'a appelée maladie de Heine-Medin. Medin, clinicien parfait comme Heine et Strumpell, a cité ce dernier à propos de sa forme cérébrale.

A partir de 1850, on voit des observations multiples aux Etats-Unis. On voit des épidémies augmenter progressivement en gravité et étendue : en 1894 à Massachusetts, 1896 à Alabama et Maine, 1899 New-York et Californie, 1900 Gloucester Massachusetts De mai à juin 1901, il y avait 55 cas à San Francisco et environs.

Jusqu'en 1907, la maladie était considérée d'origine polymicrobienne, d'étiologie multiple, atteignant les gens ayant déjà eu une maladie infectieuse. Voyons ce qui, pendant les années 1907 à 1909, a changé tout cela et rentrons dans la deuxième grande étape de la maladie.

Depuis et surtout après 1905, cette épidémie, qui a pris naissance en Scandinavie, se répand aux Etats-Unis puis en Europe centrale, et en France. Mention spéciale doit être accordée à Wickman qui en 1905 a été vraiment le premier à insister sur sa nature infectieuse et à nous donner des observations montrant une forme méningée et une forme *abortive*. C'est ici qu'on voit pour la première fois la théorie des porteurs sains, d'importance énorme en épidémiologie. Bien qu'il n'ait apporté rien de neuf, il a réuni tous les auteurs qui jusque-là étaient divisés sur la

question. En 1907, ce fut la grande épidémie de New-York. Déjà en 1906 Romeison et Collius voyaient une proportion notable de cas de paralysie à l'hôpital orthopédique de New-York, mais en 1907 la maladie fait de plus forts ravages. On a formé à New-York un comité de treize membres, de la section neuro-pédiatrie, de l'Institut Rockefeller, de l'office sanitaire, et des chirurgiens orthopédiques de l'académie. Le rapport élaboré par le comité a évalué à 2.500 le nombre de cas avec 100 décès. La même année, l'épidémie sévissait à New-Jersey, Massachusetts et Pennsylvania et en 1909 à Nebraska. En même temps que faisait-on pour trouver le virus?

C'est à Landsteiner et Popper qu'on doit la connaissance du virus en 1907. Ils ont réussi à inoculer le singe expérimentalement, par voie intra-spinale et intra-péritonéale, obtenant des lésions et symptômes typiques, mais ils ne pouvaient pas transmettre la maladie de singe à singe, probablement parce qu'ils se sont servis d'un virus très atténué. En 1909, Flexner et Lewis l'ont transmise de singe à singe par inoculation intra-cérébrale, et Levaditi et Landsteiner réussissent la même année. Ils ont remarqué une similitude entre les lésions de la rage et de la poliomyélite. Ils nous ont fourni, avec Leiner, Weisner et Flexner, tout ce qu'on sait aujourd'hui du virus : filtrable, peut vivre en dehors de l'organisme, est neutrotrope, cellules nerveuses phagocytées après dégénérescence, salive et muqueuse pituitaire infectées, et tropisme pour l'animal jeune.

Peu de temps après, en 1911, Flexner et Noguchi annoncent qu'ils ont trouvé l'agent pathogène. Levaditi n'a pas réussi, mais a témoigné l'évidence de croissance par la méthode de culture vivante. Pendant ce temps, Rosenow trouve un streptocoque ayant un tropisme pour le système nerveux central. Quelques semaines avant, on voyait une grande épidémie à Texas (1912). Pendant l'été de 1916, New-York et environs ont subi une atteinte presque aussi grave qu'en 1907.

Pendant cette épidémie, Parke essaie de corroborer les résultats de Flexner et Noguchi, mais échoue. Kraus, Meineick, Rosenow et Marks transmettent la maladie au lapin et cobaye. Dès 1916, le United States Department of public health publie et accepte les conseils d'une commission qui choisit Flexner comme président. Flexner est d'accord avec Netter sur la question de sérothérapie. C'est ici qu'on trouve toutes les règles d'hygiène, d'isolement, etc., et la commission souligne la nécessité d'un diagnostic précoce. Ils ont adopté la conduite à tenir suivante : en temps d'épidémie, chaque enfant malade est considéré comme atteint de poliomyélite. Dans 70-90 % des cas, il est impossible de la rattacher à un cas antérieur. Après 1916, on trouve une période de calme et de peu de danger, qui dure jusqu'en 1921. Ball, en 1921, a étudié l'épidémie à Utica, New-York, qui a été particulièrement sévère. Il a évalué à 90 % les cas paralytiques. L'incidence moyenne par année d'âge était 6 ans, mais il a vu des cas de 60 ans aussi. Les décès

étaient évalués à 25 à l'âge moyen de 19 ans. Des relations diverses étaient bien établies. Huit familles avaient des cas multiples, mais ce n'était pas la règle.

Quand il y a plusieurs cas dans la même famille, le premier est le plus léger. Les résultats correspondent avec ceux de Wickman. Les cas de paralysie franche se voient dans les régions isolées ; elles indiquent une certaine résistance de l'organisme, probablement due à une atteinte antérieure abortive (qui cause la formation des anticorps), contractée par contact sur les grandes lignes de communication.

Les années suivantes, il y avait des périodes d'atténuation et des périodes sporadiques plus ou moins importantes. Cela nous amène à 1927.

En 1927, de graves épidémies se répandent : l'année suivante nous montre une atténuation ; le nombre de cas fléchit et reste la moitié de 1927 et aussi inférieur à 1924 et 1925. En 1926 le nombre de cas était exceptionnellement faible. Les rapports télégraphiques reçus des fonctionnaires des services de santé des Etats, pour la semaine terminant le 8 octobre 1927, comptent 650 cas, signalés par 42 Etats, pour la semaine terminant le 16 octobre, 675 cas signalés par 44 Etats. Pour les 14 semaines s'étendant du 3 juillet au 8 octobre 1927, ils comptent 5227 cas, en regard de 1340 pour la période correspondante de l'année précédente, et 3772 pour 1925. La brusque recrudescence de la maladie dans beaucoup des Etats très éloignés, a attiré l'attention des autorités sanitaires d'hygiène

sur l'importance de mesures rapides et judiciaires. L'emploi de règles appropriées dans la phase aiguë est considéré comme très important. Des conseils de conduite à tenir sont envoyés aux hôpitaux, et aux médecins. Des centres spéciaux de traitement ont été créés avec des médecins traitants, et des médecins spéciaux. Leake Taliefero, et Clark étudient la question en 1928 ; Il n'y a pas de théorie soutenable concernant la propagation de la maladie, qui tient compte des variations et des susceptibilités des individus. Il y a des cas de paralysie franche et des cas de parésie. En outre, on laisse entendre qu'au moment des épidémies, il se produit d'autre cas sur lesquels on ne peut porter un diagnostic ferme, mais qui sont dus vraisemblablement à la même affection. Il est intéressant de noter que les cas de cette dernière catégorie comportent des troubles intestinaux. Enfin beaucoup ont été exposés à la contagion qui n'ont pas montré de symptômes décelables. Il a été montré que les sécrétions du nez et de la gorge de certains sujets neutralisaient nettement le virus de la polimyélite (Réaction de neutralisation de Landsteiner, Levaditi, Netter, et Flexner). Dans cette épidémie les insectes ne semblaient jouer aucun rôle. Bien que la transmission de la maladie ait été généralement attribuée aux voies respiratoires supérieures, il est curieux et en même temps intéressant de noter que dans 4 épidémies locales, on a pu faire monter l'origine au lait. Les affections non diagnostiquées pendant l'hiver tendent à être de nature digestive (Kling a déjà insisté

sur la transmission par l'eau, et Levaditi, Kling et Hornus ont réussi à transmettre la maladie par voie digestive). Leake, Taliefero insistent sur le rôle du lait. Il faut reconnaître que la proportion des épidémies nettement attribuables au lait, est de même ordre de grandeur que pour la diphtérie et la scarlatine, deux maladies connues comme acquises et transmises en général par voie respiratoire supérieure. Ces auteurs nous apportent des règles précises d'hygiène et de désinfection. En ce qui concerne la poliomyélite aux Etats-Unis, il existe toujours des cas, montant à 10 pour 100.000 habitants. Il est évident qu'en attirant l'attention du public, on met en lumière des cas qui autrement ne seraient pas signalés. Par conséquent les vagues épidémies ont des chances d'être plus profondes si chaque cas est déclaré et signalé. Encore ici on voit l'organisation de services spéciaux de prophylaxie et de traitement. Pour la première fois on voit des doutes jetés sur l'utilité de la sérothérapie. Ces auteurs disent que les résultats obtenus par le sérum sont douteux ; il est impossible d'avoir les témoins exactement comparables.

L'année 1932, on voit la deuxième grande épidémie à Philadelphie. La première, ayant eu lieu en 1916. Dans l'intervalle, il n'y avait pas d'épidémie définie mais les années 1921-1927 et 1929 à 1931 montrent un nombre élevé de cas. En 1916, on a compté 1006 cas, et 307 morts, ou mortalité de 30,4 %, et en 1932, le chiffre des cas est 728 avec 84 morts ou mortalité de 11,5 %. On ne peut pas comparer les mortalités

parce qu'en 1916, le critérium du diagnostic était paralysie, tandis qu'en 1932, beaucoup de cas pré-paralytiques étaient inclus. Non seulement, la mortalité était moins élevée en 1932, mais la maladie moins sévère, les paralysies permanentes moins fréquentes. Pourquoi ? Le sommet dans les deux épidémies est dans la quatrième semaine d'Août. La naissance est dans le même centre focal. La propagation est la même. Pourquoi les mêmes facteurs, et une virulence différente ? Au bureau de Santé et de l'Hygiène de New-York, on a tenu une liste des gens guéris de la maladie ou ayant eu contact avec elle. En 1931, la ville de New-York subissait sa troisième épidémie et on a voulu en éviter l'extension à Philadelphie, ville tout près. Un appel pour les donneurs de sang est lancé au public par journaux, T. S. F., conférences, et églises. Ensuite on se sert de la liste des guéris pour faire du sérum.

Ainsi on a pu obtenir 10.000 cmc. de sérum. En 1932 on avait 38.000 cmc. de sérum. L'isolement et le contrôle des malades sont très sévères. L'organisation des hôpitaux et médecins est admirable. Peu à peu l'épidémie s'éteint. En octobre les écoles sont rouvertes. Henry et Johnson ont trouvé que le petit nombre de cas avec contrôles (pré-paralytiques), ne montre pas un avantage net pour l'usage du sérum. D'après les résultats, obtenus avec ou sans sérum, ils sont sensiblement les mêmes. L'emploi du sérum semble être justifié dans une petite série de cas seulement. Les cas multiples familiaux sont plutôt l'except-

tion. Cela correspond aux expériences d'hôpital et de laboratoire, mais les porteurs humains sont sans doute le réservoir du virus (Henry et Johnson).

En juin 1934, les autorités s'inquiètent ; encore une épidémie ? Oui. Geiger Becker et Gray travaillent sur la question et nous disent que le nombre des cas indique une épidémie. Pas encore de vérification de l'utilité du sérum. La maladie est restée sur place pour le moment.

On doit admettre pour le moment qu'il y a un facteur x qui tient compte des variations saisonnières et de la résistance individuelle (Levaditi, Netter, Hornus et Wickman).

Jusqu'ici l'étiologie et la propagation de la maladie restent obscures. Il s'en suit que la meilleure façon de l'empêcher est la vaccination préventive. Le sérum n'a pas de valeur bien qu'on ait continué à s'en servir.

Nous allons passer en revue très vite le virus et sa propagation, après quoi nous montrerons les travaux de Brodie, Kolmer et Rule sur la vaccination anti-poliomyélitique.

CHAPITRE II

Le virus et sa propagation.

Le tableau clinique de la poliomyélite peut être divisé en trois périodes. La première dure un à deux jours et correspond à l'invasion. Pendant ce stade le diagnostic est très difficile sinon impossible. Le malade se plaint de maux de tête, malaises, fièvre et troubles intestinaux. L'examen physique ne révèle rien, sauf un rhume ou troubles gastro-intestinaux. Ce stade manque fréquemment ou n'est pas trouvé. Quelquefois on trouve pharyngite et somnolence. La deuxième phase est généralement séparée de la première par une période d'accalmie, qui peut être absente. Cette phase dure 1 à 4 jours. La deuxième période dure 1 à 4 jours aussi et montre : fièvre élevée, céphalée, angoisse, raideur de nuque, signe de Kernig, réflexes vifs mais parfois diminués, hyperesthésie, et des secousses. Ce sont les signes de l'irritation méningée. Les secousses nous amènent au troisième stade qui se caractérise par les paralysies ou l'encéphalite ou il peut rester dans le stade méningé. Bien entendu ceci n'est qu'un schéma. Nous l'avons emprunté à Brahdy et Lenarsky, et ils insistent sur l'irrégularité de la

maladie. Ils nous conseillent de bien reconnaître les différents stades de la maladie pour ne pas nous tromper dans le diagnostic au cours de l'évolution.

La nature infectieuse de la maladie était définitivement montrée par Landsteiner, Popper, Levaditi, Flexner et Lewis. Ils l'ont transmise au singe et après une période d'incubation de 7 à 13 jours l'animal présentait des lésions typiques. Sa moelle en présentait des altérations, et inoculée aux autres singes se montrait également infectieuse.

Les travaux de Landsteiner, Levaditi, Popper, Flexner, Lewis, Leiner et Weisner nous renseignent sur le virus. Ce n'est pas un virus connu mais un virus filtrant, qui résiste au froid et à la dessiccation et en dehors de l'organisme se conserve assez longtemps, mais qui résiste assez mal à la chaleur. Le virus est facilement tué par les solutions d'eau oxygénée, menthol et sublimé. A 45-50° le virus est tué après une demi-heure. On ne peut pas insister trop sur les diverses données sur la transmission de la maladie. Il faut les reconnaître.

La poliomyélite reste latente pendant les saisons froides et se manifeste pendant l'été (mais comment expliquer sa virulence d'été s'il résiste mal à la chaleur ?)

Il faut admettre par contre la possibilité de transmission par objets ou liquides soumis aux variations de température et de dessiccation.

Les travaux portant sur la porte d'entrée intestinale sont nombreux et nous nous bornerons seulement aux

faits essentiels. Leiner et Weisner ont pu produire la maladie par voie intestinale. (Ils étaient les premiers). Ils ont réussi aussi par voie intra-péritonéale, après avoir préalablement injecté de l'opium pour empêcher les vagues péristaltiques. Levaditi a dit pendant longtemps que ce n'était pas possible car si on produisait la maladie par voie intestinale, le virus ne passerait pas dans la circulation. Il avait raison comme le travail de Brodie va nous le montrer tout à l'heure. On n'a jamais pu trouver le virus dans le sang, et on ne l'a pas cherché dans les selles. Un fait est certain, d'après les auteurs Toomey et Clark : quand la maladie est produite par voie intestinale, les selles sont virulentes, mais quand la maladie est produite par voie intracérébrale, les selles ne contiennent pas de virus. La voie semble être le long des fibres sympathiques pour arriver aux ganglions rachidiens et enfin au système nerveux central. Il faut noter qu'on ne peut jamais nier l'existence du virus dans les sécrétions. N'a-t-on pas trouvé un facteur neutralisant dans les fosses nasales ? Les selles bactériophages ? Il faut admettre la contagiosité des selles.

Les voies respiratoires supérieures restent la porte d'entrée par excellence chez le singe. Après cocaïnisation on transmet la maladie par badigeonnage, avec ou sans scarification, inhalation ou injection directe dans la trachée. Jusqu'à l'époque 1930-1931, tous les auteurs n'ont pas trouvé cela, mais depuis tout le monde est d'accord sur cette voie qui reste encore la plus importante. Ces constatations ont été affirmées

par Flexner, Lewis, Levaditi, Clark et Landsteiner.

L'élimination du virus est une des questions les plus importantes de toute l'épidémiologie. Levaditi et Landsteiner ont incriminé d'une façon inconstante les glandes salivaires. Flexner, Lewis, Leiner et Weisner, Osgood et Lucas ont signalé la muqueuse nasale. Kling, Wernstedt, Petterson et Levaditi on pu confirmé au cours de l'épidémie en Suède de 1911, la contagiosité des nez, gorges et trachées et au cours de la phase aiguë, l'intestin.

Rosenow, Amoss et Netter ont nié longtemps le rôle intestinal, urinaire et biliaire. Les faits tels qu'ils sont à propos des questions urinaire ou biliaire ne nous permettent pas d'en tirer des conclusions, mais doivent nous inspirer pour trouver la solution. En attendant, la voie d'élimination est sûrement respiratoire, et pour la sauvegarde du public (et en accord avec les expériences de Toomey et Clark), il faut admettre le rôle intestinal.

Il n'est pas du tout rare de voir les animaux domestiques succomber à la paralysie spinale au cours des épidémies de poliomyélite : chiens, chats, souris, volailles, chevaux, etc. Il y a des maladies infectieuses animales qui ressemblent beaucoup à la poliomyélite, mais qui ne sont pas dues au même agent pathogène spécifique identique. Un exemple classique est la maladie de Borner chez les chevaux. Langhoste nous rapporte deux cas intéressants de New-York, en 1911. Un malade était léché et l'autre mordu par des chiens ; tous les deux contractaient la maladie. Cambassedès

nous rapporte le cas d'un enfant de 3 ans, qui a contracté la maladie après qu'une épidémie eût tué toutes les volailles. Il était impossible de constater exactement la nature de l'épidémie, car tous les animaux étaient morts quand le cas fut signalé. Les cobayes et les lapins ont pu être inoculés quelquefois avec succès, mais avec résultats inconstants (Kraus, Meinick, Marks et Rosenow). Récemment, Brodie a réussi à inoculer la souris.

Faut-il incriminer les insectes de ce que les épidémies se voient à l'été ? Howard Clark et Rosenow ont montré au moins théoriquement comment les insectes peuvent jouer le rôle de vecteurs. Il y a un certain temps on a attribué un grand rôle aux insectes aux Etats-Unis. Josephson a obtenu des résultats négatifs de même que Levaditi en travaillant sur l'épidémie suédoise de 1912. Brickmuller nous a dit que les insectes ont joué un rôle réel dans l'épidémie terrible de Massachusetts de 1907-1912. Anderson et Frost ont contrôlé avec des résultats parfois positifs mais inconstants. La piqûre d'un singe indemne, après piqûre d'un singe infecté, par la même mouche, n'était pas infectieuse (Levaditi). Il continue : ce ne sont pas des vecteurs vrais ; la maladie n'est pas causée par piqûre ni par substances transmises par piqûres, le virus n'entre pas dans la circulation de la mouche.

Comment expliquer les épidémies d'automne par piqûres d'été ? A l'exception de la lèpre on ne connaît pas de maladie avec période d'incubation si longue. Howard a pu transmettre la maladie par piqûre de

punaises. Kling et Levaditi avaient obtenu des résultats négatifs. Selon les reportages de Howard Clark, Kling, Petterson et Wernstedt, les poux et les puces ne semblent pas jouer un grand rôle. Que faut-il penser ? De ces faits contradictoires, on ne peut rien tirer, mais le fait que la mouche et les autres insectes peuvent transmettre le virus à l'extérieur du corps et ainsi infecter les mains et les muqueuses ou des objets, nous permet de compter avec cette menace dans la lutte contre la maladie.

Est-ce que les poussières et les objets inanimés sont capables de transmettre la maladie ? Levaditi et Landsteiner ont montré que le virus résiste assez longtemps à la dessiccation ; ainsi la salive humide ou sèche peut être virulente. Neustadter et Thro de New-York ont apporté des expériences assez intéressantes, mais qui malheureusement ne pouvaient pas être contrôlées d'une façon définitive. Ils ont injecté des poussières, recueillies dans une région d'épidémie, au singe par voie intra-spinale et intra-cérébrale ; les méninges cervicales et lombaires ont montré des lésions typiques. Les expériences des autres étaient sans succès. Ici nous devons nous méfier. Au point de vue d'élimination du virus, il est moins virulent tant qu'on s'éloigne de la période aiguë de la maladie. Quand la maladie progresse il y a du temps pour la formation des anticorps, humoraux et locaux. Leake, Clark et Talifero ont montré les facteurs neutralisants dans le naso-pharynx. Brodie l'a bien démontré pour la substance cérébrale, car les animaux guéris

ou vaccinés ont montré une résistance tissulaire cérébrale très augmentée. Flexner et Amoss l'ont bien montré pour le liquide cérébro-spinal. Tout ceci nous montre qu'en période aiguë le virus est très infectieux, mais il semble parfaitement permis de supposer qu'en dehors de l'organisme, surtout aux périodes de formation d'anticorps, le virus ne joue pas un grand rôle. Il faut se méfier des cas aigus surtout. En dehors de cela, connaissons-nous, à l'exception des variations saisonnières, etc., la nature exacte de la vie du virus ? Les règles d'hygiène et le bon sens nous conseillent de considérer les poussières infectieuses en temps d'épidémie. La solution du problème ajouterait à nos connaissances.

La propagation par objets inanimés semble être très douteuse; cependant nous avons des observations très intéressantes. Wickmann parle d'un malade contaminé par les dessins d'un autre malade. A propos de l'épidémie en Suède de 1911, Batten affirme la transmission par mouchoir et broderie, et Wickmann aurait dû l'avoir contrôlé. Ces cas sont très rares mais néanmoins il faut se rappeler que le virus n'est pas très fragile et peut rester vivant en dehors de l'organisme assez longtemps.

Que savons-nous de la contamination des aliments ? Kling nous a bien montré le rôle que jouait l'eau dans l'épidémie suédoise de 1911-1912. Levaditi et Landsteiner avaient pu faire vivre le virus pendant 31 jours dans le lait, et on l'a conservé aussi dans l'eau. Ensuite Kling, Levaditi, Landsteiner, et Petter-

son ont pu trouver et mettre en évidence le virus. C'était surtout de l'eau qui était contaminée. Wernstedt en admettant l'élimination intestinale, dit qu'on a le droit de supposer des infiltrations septiques de l'eau. Levaditi a supposé que ce n'était pas ainsi en Suède pendant l'épidémie de 1912. Nous avons déjà vu que Leake Talifero et Clark ont pu faire monter l'origine au lait, dans quatre épidémies locales, en 1927-28. Aycock nous parle des épidémies causées par le lait. Ce qui est vrai pour le lait l'est aussi pour le beurre, et, Levaditi et Kling ont pu conserver la virulence de l'agent pathogène dans le beurre.

En somme, que faut-il penser des différents modes de propagation de la maladie ? Même étant donné les variations de l'agent pathogène, pourquoi voit-on certains membres de la même famille rester indemnes ? A l'hôpital on ne voit jamais la propagation de lit à lit. Expérimentalement, la maladie ne passe jamais de singe à singe. Greenberg nous affirme que ce sont les cas uniques de la famille dans 90 % des cas. Levaditi attribue cela d'abord à un état réfractaire (dû à des atteintes antérieures bénignes et à l'âge), et deuxièmement à une insuffisance du virus. L'élimination, par les voies respiratoires supérieures semble être le moyen ordinaire de contagion. Levaditi a montré que le nez est virulent même quelques jours avant l'apparition de la maladie. Kling, Wernstedt et Petterson ont montré que la muqueuse naso-pharyngienne était contagieuse 7 mois après la maladie, et Flexner a vu vivre le virus pendant 6 ans.

CHAPITRE III

Le rôle du sérum dans la poliomyélite.

La maladie frappe surtout le système nerveux central. Habituellement il y a des lésions permanentes profondes de la zone frontale ascendante (moteur). L'exsudation est marquée dans les espaces lymphatiques et le liquide cérébro-spinal. Les méninges cervicales et lombaires portent des lésions caractéristiques : hyperémie pouvant aller jusqu'au stade des petites hémorragies. Les méninges craniens montrent surtout des polynucléaires, tandis que dans la région lombaire on trouve des lymphocytes. Des altérations se voient surtout au niveau de la commissure antérieure et les cornes antérieures de la moelle cervicale et lombaire, mais tout le système nerveux est plus ou moins touché. La maladie a une ressemblance avec certaines maladies causées par l'encéphalite aiguë, paralysie bulbaire, et paralysie ascendante de Landry (Park).

Landsteiner et Levaditi ont déjà signalé la similitude des lésions de la rage et de la poliomyélite. En dehors du système nerveux le virus n'existe pas. Cependant Toomey et Clark ont signalé un facteur entéro-dépresseur qui pouvait être combattu par le

sérum. Est-ce qu'on peut conclure à une atteinte locale intestinale ou sympathique ? Les résultats nous amènent à croire que l'entrée est par voie nerveuse.

De toutes les armes thérapeutiques, seul le sérum a reçu des corroborations favorables. Ces sérums sont de trois types : le premier est le sérum de convalescent ou de l'adulte normal ayant un haut pouvoir neutralisant ; le deuxième est un sérum streptococcique fabriqué en injectant un streptocoque trouvé dans le système nerveux des cas de poliomyélite ; et dernièrement un sérum antiviral produit par l'immunisation des chevaux (hyper-immunisés). On parlera seulement du premier, car le deuxième a montré qu'il manquait des propriétés anti-viral ; le troisième ne nous a pas encore donné assez de statistiques ni preuves de sa valeur. En outre on emploie habituellement le premier et nous allons discuter sa valeur ; de nombreux cliniciens expérimentés dans l'emploi du sérum de convalescent ont fait des rapports favorables, mais une étude détaillée nous montrera que ce n'est pas ainsi.

L'emploi du sérum dans la poliomyélite a commencé à la suite de deux théories. La première, idée fausse, d'abord suggérée par Medin, et Wickman, et ensuite par Draper, était que la maladie commence par invasion générale, après laquelle le virus se localisait dans le système nerveux central. On a cru possible de combattre le virus avant qu'il soit installé chez le tissu nerveux.

La deuxième théorie était que le sérum de conva-

lescent avait des propriétés anti-virals. Brodie et Elvidge ont insisté beaucoup sur le fait que la poliomyélite était exclusivement une maladie neurotrophe. Le virus après pénétration dans le naso-pharynx suit les filets nerveux jusqu'au cerveau, puis le long des voies nerveuses, aux neurones de la base du cerveau, et moelle où il s'installe. Il existe une évidence suffisante pour croire qu'il y a absorption spécifique du virus par les cellules de la moelle. D'autres arguments en faveur de la transmission par les fibres nerveuses, plutôt que par le liquide cérébro-spinal, ou par le système humoral, sont que le virus ne suit pas les gaines péri-neurales jusqu'à l'espace sous-arachnoïdien et deuxièmement que le virus manque dans le sang des singes infectés par voie nasale, pendant les périodes d'incubation pré-paralytique et paralytique (Brodie).

Il semble que le même mode d'envahissement est aussi vrai pour l'homme, comme Faber l'a suggéré, car la transmission nerveuse a été récemment démontrée avec un virus humain isolé, comme avec le virus fixe du singe. En plus, le virus n'a jamais été isolé du sang ou le liquide spinal des malades, et très rarement se trouve en dehors du système nerveux central. De tous les tissus contrôlés par Brodie dans les cas aigus, seulement les amygdales montraient la présence du virus. Aussi les résultats des recherches anatomo-pathologiques des 7 cas aigus sont en accord avec Faber qui dit qu'il n'y a pas de pathologie spécifique en dehors du système nerveux central.

La base de la théorie que le début de la maladie est dû à une invasion générale est fondée sur une phase fébrile pré-paralytique avec symptômes, et aussi sur la forme diphasique, faussement appelée « dromadaire ». Cette forme a été décrite par Medin, puis Wickman, et citée fréquemment par Draper. Cependant dans la maladie expérimentale, aussi bien que dans les cas humains, il y a une période pré-paralytique et fiévreuse qui précède, soit symptômes, soit pléocytose dans le liquide cérébro-spinal (Brodie et Wortis), et puisque le type « dromadaire » existe dans le laboratoire (Harmon, Shaughnessy et Gordon), il semble permis de nier la possibilité d'une invasion précoce générale, étant donnée l'anatomo-pathologie et l'absence du virus en dehors du système nerveux. Ainsi les faits expérimentaux confirment l'opinion de Faber que les symptômes précoces dans la forme habituelle et aussi dans le « halting-type », peuvent être expliqués par une atteinte précoce de la partie supérieure du système nerveux central.

La pathogénie de la maladie semble s'opposer aux faits plaidant pour l'usage du sérum. Le sérum aurait une grande difficulté à atteindre et pénétrer à travers le système nerveux central, qui est très bien isolé du système hématogène par les espaces de Virchow-Robin. Si le sérum avait atteint le tissu nerveux, il ne pourrait pas disloquer le virus, qui semble être fixe dans le système nerveux (cellules) (Andrews et Rous), et il ne pourrait empêcher sa propagation ultérieure, car un virus peut vivre dans un « tissu culture » en pré-

sence de son anti-corps (Andrews et Rivers). Le sérum ne pourrait pas être donné avant que le virus ait atteint le tissu nerveux, car dans le laboratoire les neurones sont prises très tôt dans la période pré-paralytique (Levaditi et Landsteiner), ou même dans la période d'incubation (Kramer).

Le pouvoir neutralisant de sérum de singe convalescent a été démontré premièrement par Roemer et Joseph et celui du sérum de l'homme convalescent, par Netter, Levaditi, Flexner et Lewis. Brodie a récemment prouvé que le pouvoir neutralisant moyen du sérum de l'homme convalescent était très haut car 0,04 cmc. neutralise autant que 80 doses infectantes du virus. Néanmoins, il n'existe dans la littérature que le rapport de Flexner et Lewis sur la prévention de la paralysie ou prolongation de la période d'incubation chez le singe qui a été traité par l'administration répétée du sérum, après inoculation intra-cérébrale du virus. Brodie a protégé 15 singes qui ont reçu une dose infectante cutanée du sérum, par l'administration de 6 cmc. de sérum trois jours après. Mais dans ces expériences, le virus a été probablement neutralisé avant d'atteindre le système nerveux central. Netter, Torraine et Gendron ont été les premiers à utiliser le sérum en clinique. Depuis il y a eu des rapports favorables. Ils étaient basés sur les impressions cliniques ou des comparaisons qui ont donné l'avantage à un groupe traité et suivi de très près, et permettaient un nombre plus grand de cas non-paralytiques. En plus Aycock, Kramer et Mc Namara, ont rapporté les soi-

disants contrôles dans lesquels l'incidence dans la population traitée était comparée avec les cas non traités ou paralytiques. Il faut noter que Brodie pense que les cas paralysés qui n'étaient pas vus dans la phase aiguë, ont probablement embrassé un pourcentage plus haut de cas sévères que le groupe vu avant paralysie et dans lequel elle manquait le plus souvent ; il y a des cas qui développent la paralysie sans phase pré-paralytique ou en montre une qui est trop courte pour être observée. Ceci est bien démontré par le fait que la mortalité des cas traités dans l'épidémie de New-York en 1931 était 12,2 %, tandis que les cas non traités montraient une mortalité de moins de un pour cent. Les cas étaient pris dans la phase pré-paralytique (Park).

La variation de la maladie, au point de vue sévérité, dans les différentes périodes d'une épidémie, avec l'âge, et la localisation du virus dans le tissu nerveux, nous indique que la seule méthode logique est de donner le sérum aux cas alternés. Dans une étude semblable, Zingher a rapporté des résultats favorables, mais sa série de contrôle était trop petite pour être significative. En réalité, dans un hôpital, les résultats étaient sensiblement les mêmes pour les cas traités et non traités. En plus, Neal et ses collègues dans la même épidémie nient le rôle du sérum. Dans une série de travaux par Schwartz, Ulrich, Draper, Lichtenstein, Park, Kramer, Aycock, Solomon et Thenebe, qui a été rigoureusement contrôlée, on a vu l'inefficacité du sérum, et Ayer avait les mêmes résultats avec le sérum

anti-pneumococcique. Malgré qu'il n'y ait pas de preuves cliniques ni expérimentales pour soutenir la valeur du sérum et que la pathogénie de la maladie exclue toute utilité, on a cru que tout jugement doit être réservé jusqu'à ce que de grandes quantités aient été employées, puisque, dans la clinique et le laboratoire, des petites doses étaient habituellement employées. Il a été démontré par Sherrington, chez le singe et par West Dickinson, Da Costa et Nabano chez l'homme que de grandes quantités d'anti-toxine étaient efficaces après que la toxine tétanique avait atteint le système nerveux central.

Concordamment, un groupe de 5 singes a été infecté par Brodie et traité dans les périodes différentes de la maladie, avec de grandes quantités de sérum de convalescent ou du sang total de l'homme adulte normal; les anticorps de chaque homme possédaient une puissance égale ou meilleure que la moyenne pour le sérum de convalescent.

Singe N° 1. — Stade de paralysie progressive. On a injecté 185 cmc. du sang total (115 cmc. intraveineuse). Mais la paralysie progressait.

Singe N° 2. — Stade pré-paralytique avancé. Liquide céphalo-rachidien déjà atteint. On donne 90 cmc. intraveineuse. Le lendemain 65 cmc.; trois heures après encore 75 cmc. Le jour suivant, l'animal était presque complètement paralysé, mais a repris si soudainement qu'il a presque regagné l'usage des bras et jambes en dix jours.

SINGE N° 3. — Stade pré-paralytique avancé. On a

injecté 295 cmc., mais le sujet a succombé après 3 jours pendant lesquels on n'a pas vu de résultats.

SINGES N^{os} 4 et 5. — Phase pré-paralytique précoce. Avec 135 cmc. de sérum on n'a pu arrêter les paralysies chez le singe N^o 4. Le singe N^o 5 a succombé après avoir reçu 210 cmc. de sérum, par toutes les voies à la fin d'une semaine environ, le sérum n'ayant donné aucun résultat.

Analysons les résultats de Brodie. La mort du singe N^o 1 n'était pas étonnante, parce qu'on ne doit pas employer le sérum dans la phase paralytique franche, mais, dans les expériences avec les singes N^o 2 et 3, on voit que 230 et 295 cmc. de sérum respectivement n'arrêtaient pas la maladie dans la phase pré-paralytique avancée. Bien que la guérison rapide et prononcée après paralysie presque complète soit rare dans la maladie expérimentale, on ne peut guère l'attribuer au sérum dans le cas du singe N^o 2, car ce n'était pas le singe recevant la plus forte dose. On peut dire que la maladie chez le singe est plus sévère que chez l'homme et par conséquent de grandes doses de sérum doivent être calculées et employées plutôt dans la période pré-paralytique.

Cependant le singe N^o 4 n'était pas amélioré après 135 cmc. de sérum, ayant seulement présenté une courbe de température montante. Un autre animal n'avait pas profité du sérum, ayant seulement présenté une température montante, pélocytose dans le liquide céphalo-rachidien, et des secousses d'un membre. Un de ces animaux était traité à une période la plus

avancée, permettant de poser un diagnostic, et l'autre l'était même plus tôt. Il ne semble pas probable d'ailleurs que l'évolution de la maladie fut plus sévère que dans des graves cas humains, ceux qui ont vraiment besoin de traitement. Ainsi les doses plus hautes que dans les cas humains n'ont pu arrêter l'évolution de la maladie, chez les singes pesant 3-4 kilos. Ainsi le travail de Brodie s'accorde avec ceux de Neal et Harmon disant qu'il n'y a pas de statistiques pour prouver la valeur du sérum. Harmon nous présente quelques cas qui ont présenté une amélioration immédiate des symptômes après sérothérapie, mais certains auteurs ont remarqué des choses semblables après ponction lombaire ou, pendant la période précédant un traitement. Il est très intéressant de noter que 6 cmc. de sérum de convalescent administré 3 jours après une dose extra-cérébrale et infectante du virus empêchait la maladie, tandis que 75 cmc. donnés au même intervalle après inoculation intra-cérébrale n'apportaient aucune protection. Ceci suggère que ou le sérum n'atteignait pas le système nerveux central, ou que le virus était fixé aux cellules nerveuses et ne pouvait pas être disloqué (Brodie). Andrews, travaillant avec le virus de la vaccine, pouvait empêcher l'infection quand l'administration du sérum avait précédé le virus, mais, s'il avait été donné 5 minutes après le virus, le sérum était sans action, fait probablement dû à ce que le virus était déjà fixé dans les tissus. Ramon, Debré et Uhry ont montré l'extension de la paralysie diphtérique, malgré la présence d'une grande quantité d'anticorps

dans le sang. Finalement Brodie a montré que le virus poliomyélitique peut se disséminer irrégulièrement à travers le système nerveux central d'un animal, même en présence d'une quantité dosable d'anticorps.

Que faut-il penser de tout cela ? Nous ne pouvons qu'admettre l'inefficacité du sérum. Brodie a démontré que les stocks-sérums perdent leurs anticorps avec l'âge, et que le sérum de convalescent est moins bon si on le prend longtemps après une période aiguë. Sans préjugés nous avons examiné la question et nous croyons que le sérum n'empêche pas la maladie et ne fait pas grand chose pour la guérir. Pendant l'épidémie du Bas-Rhin n'a-t-on pas mis en question le rôle du sérum ? Nous avons donné les vues de la plupart des auteurs et s'il y a des opinions ou travaux prouvant définitivement que le sérum a une valeur, nous ne les avons pas trouvés. En finissant, notons que Henry et Johnson nous indiquent que, dans l'épidémie de Philadelphie en 1932, un hôpital avait une mortalité de 5,4 % pour les cas sérum-traités et 0 mortalité dans les cas non traités. Les autres comparaisons de ces auteurs ne montraient rien de particulier en faveur du sérum. Les résultats des cas traités et non traités étaient sensiblement les mêmes.

Etant donné la présence encore de la poliomyélite, la seule chose à faire, c'est de l'empêcher, et de ne pas essayer de la traiter, et la meilleure façon de faire cela est une vaccination préventive.

CHAPITRE IV

L'immunisation active contre la poliomyélite.

A. — Nous avons déjà parlé des faits et expériences concernant la propagation de la maladie. Malgré notre connaissance de la propagation de la maladie, il y a encore en 1935 des épidémies aux Etats-Unis. L'épidémie de 1934 en Californie ne s'est pas éteinte ; en 1935 elle a repris et venait vers l'est. Au début de l'été, on voyait un nombre extraordinaire de cas à North Carolina et Virginia et une investigation spéciale était faite par Bolduan (directeur du bureau de l'éducation sanitaire de la ville de New-York) ; on a tâché de trouver une connexion entre l'épidémie du sud et les cas à New-York City avant le 15 août. On n'a rien trouvé. Bolduan a trouvé un fait intéressant (et d'ordre pratique à propos de la vaccination) : l'incidence par moyen d'âge a changé. Les chiffres montrent que les enfants plus âgés (6-19 ans) étaient plus sévèrement touchés qu'auparavant, mais le plus grand nombre de cas se trouve encore parmi les enfants au-dessous de 9 ans.

Dans les statistiques de 1907, sur 751 cas analysés par Bolduan, on a vu 23 cas multiples dans la famille. En 1916, sur 9.000 cas d'Emerson, 347 étaient multiples dans la même famille. Best dans ses travaux sur l'épidémie de 1931 nous rapporte 4.138 avec 99 instances multiples. Pendant l'épidémie de 1935, dans 1.800 cas étudiés par Frant, 48 sont des cas multiples.

Au point de vue de la distribution géologique, on pourrait être amené à croire qu'une grande incidence pendant une année, dans une localité donnée, causerait un certain degré d'immunité, mais il n'en était pas ainsi à New-York en 1935 d'après les chiffres.

Il y a longtemps que la poliomyélite existe et ce n'est que récemment qu'on vit les travaux de Brodie, Kolmer et Rule apparaître. Pourlant Abramson a déjà parlé de la vaccination en 1918. Certes, les épidémies sont plus sévères aux Etats-Unis ; les recherches sont coûteuses avec les singes, mais n'est-ce pas là une question scientifique qui a été un peu négligée ? Pourquoi y a-t-il eu un si long intervalle entre les admirables travaux de 1907-1909 et la vaccination d'aujourd'hui ?

B. — Puisque les individus guéris d'une attaque sont rarement susceptibles d'en subir une autre (Brodie n'a pu trouver que 12 cas de réinfection dans la littérature), il semble y avoir une bonne base dans la théorie de la vaccination ou immunisation active. De plus, les malades convalescents et les singes guéris montrent habituellement des anticorps décelables. La quantité

est plus grande après une atteinte sévère que celle produite par atteinte légère chez le singe, et aussi les animaux sévèrement touchés montrent une résistance plus forte à la réinfection. Puisqu'il y a une corrélation plus ou moins proportionnelle entre la quantité d'anticorps et l'immunité, on a le droit de prendre celle-là comme index de l'immunité dans le laboratoire.

L'évidence épidémiologique nous suggère qu'en général l'immunité contre la poliomyélite se développe avec l'âge et apparaît avec l'« exposition » au virus. Ceci est démontré dans une étude sur les anticorps dans le sérum des humains et des singes. Quand l'animal devient plus âgé, il y a plus d'anticorps. Or dans l'immunisation active naturelle, quelques enfants contractaient la maladie grave. Ainsi on a besoin d'une méthode active artificielle qu'on puisse contrôler avec sûreté. Pour faire cela, on doit avoir un vaccin qui a une bonne valeur antigénétique et en même temps puisse être employé sans danger. Nous allons parler maintenant de la vaccination des animaux et puis, après, des enfants ; on va vous montrer les réactions de contrôle pour l'immunité.

Les expériences avec les autres virus nous montrent trois méthodes possibles d'immunisation :

- 1° L'emploi d'un virus adapté à une espèce animale qui à la longue perd toute contagiosité pour une autre espèce. Exemple : virus de la vaccine ;
- 2° On peut employer virus plus antivirux, séparé-

ment ou ensemble après incubation. Exemple :
fièvre jaune ;

3^o Virus inactivé par les produits chimiques.

Exemple : la rage.

Note. — La chaleur ne s'est pas montrée très efficace dans les maladies causées par virus.

Dans les différentes méthodes de vaccination et immunisation, le vaccin est administré et, 3 à 6 semaines après, on cherche l'immunité en tirant du sang de l'animal vacciné, le mélangeant avec virus actif et réinjectant l'ensemble à un singe indemne. Si la vaccination est efficace, il est évident que le sujet restera indemne.

Puisque le singe est le seul animal de laboratoire, on ne peut pas savoir si le virus est contagieux pour l'homme. La seule façon est l'inoculation directe qui n'est pas sans risque. La combinaison sérum-virus est donnée l'un après l'autre ou ensemble. Les deux méthodes causent l'immunité et on a trouvé que, si le sérum a précédé le virus, l'immunité est moins bonne. Pour utiliser cette méthode et pour avoir titrage juste, on a besoin d'un nombre énorme de singes, ce qui rend la méthode impraticable.

Les résultats des auteurs avec le virus atténué par les produits chimiques sont très contradictoires, sauf jusqu'aux travaux de Brodie, Kolmer, Klugh et Rule. Le virus atténué par phénol a été rapporté non seulement inefficace, mais dangereux par quelques auteurs, tandis que Kraus, Erber et Petit nous donnent

des résultats favorables. Brodie, après contrôle, pense que le virus employé par ces derniers auteurs n'était pas atténué. Abramson, Gerber, Roemer et Jungeblatt n'ont pu montrer l'immunité par virus formolé. Les résultats de Kraus, Erber et Petit suggèrent la possibilité d'inactivation ; ceux de Gerber et Abramson avec de la chaleur nous amènent à croire que le virus n'était pas atténué. Les travaux de Kolmer, Rule et Klugh avec le ricinolate de soude sont très intéressants, mais la méthode de Brodie semble donner une immunité plus grande, et les dangers des accidents locaux et généraux sont moins grands. Il faut se rappeler que le vaccin de Brodie est inactif, tandis que le vaccin de Kolmer est seulement atténué, d'où vient un certain risque.

La moelle de singe infecté était mise en contact avec des solutions de divers agents chimiques, parmi lesquels le formol s'est montré le plus efficace et le plus convenable (Brodie).

Brodie a trouvé que le virus doit être exactement inactivé ; c'est-à-dire qu'immédiatement après inactivation il faut s'arrêter ; sinon, le pouvoir antigène est de beaucoup diminué. On a trouvé que le meilleur antigène est le virus inactivé dans une solution de formol à 0,1 % porté à 37° pendant 8-12 heures.

Dans la vaccination des singes on a employé des doses de 2, 5, 5 et 10 cmc. On a trouvé que 5 cmc est une quantité d'antigène suffisante pour donner une meilleure immunité qu'après une atteinte légère de la maladie, et quelquefois comparable à l'immunisation

par virus actif, et aussi à l'immunisation après atteinte grave. Voyons les résultats de Brodie :

a) La résistance tissulaire après virus formolé se montre comparable, au moins dans la moitié des cas à celle des animaux à qui l'on a donné des quantités semblables de virus actif. En plus, dans l'autre moitié les animaux se comparent favorablement à ceux guéris d'atteinte grave. Presque tous les animaux avaient une immunité meilleure qu'après atteinte légère.

b) Par contre, l'immunité humorale était plus basse avec le virus formolé qu'avec le virus actif. Elle était aussi moins bonne que celle des animaux guéris d'atteintes graves, mais était définitivement meilleure que celle des animaux guéris d'atteintes légères. Après vaccination sur lui-même, ses collègues et des volontaires (qui l'ont parfaitement supportée avec de bons résultats), elle a été appliquée aux enfants.

Le vaccin a été donné dans une ou deux doses de 5 cmc. chacun ; 1-2 cmc. cutanée, et le reste sous-cutanée. Sur 2.300 vaccinations humaines, il y a eu seulement 3 réactions générales et 23 réactions locales, appréciables comme nécrose superficielle ou induration, qui a duré une ou deux semaines.

Une première série d'enfants (12), dont cinq ont reçu une seule dose de 5 cmc., et sept deux doses à onze jours d'intervalle, a été vaccinée en juillet 1934. Les enfants étaient contrôlés avant et après vaccination. Trois à quatre semaines après, tous ont montré un haut degré d'anticorps. A cinq mois, neuf avaient

une quantité assez grande et, à huit mois, sept ont encore montré une quantité décelable.

Une deuxième série de 18 enfants a été ensuite vaccinée. 7 ont reçu des quantités de 5 cmc. ; 4 une seule dose, 3 deux doses. 10 ont reçu des doses de 2,5 cmc. ; 5 une seule dose et 5 deux doses. On a contrôlé avant et après, par la méthode déjà décrite. Les résultats étaient meilleurs avec 5 cmc. qu'avec 2,5 cmc.

Il semble que deux injections soient préférables à une seule. Après vaccination, l'apparition des anticorps ne se montrait qu'après 6 jours, atteignant son maximum au bout de 20 jours, et diminuant progressivement après. Brodie a montré que, si on donnait une deuxième dose, les résultats étaient différents aux diverses périodes après inoculation (périodes de production et non-production des anticorps). Si on donnait la deuxième dose pendant la période silencieuse de production (avant le 6^e jour), rien ne se passait. La courbe de production d'anticorps était la même. Mais par contre, si on donnait la deuxième dose quand la courbe montait, on avait une production d'un degré plus haut, et qui était beaucoup plus durable. Cette bonne période semble être au onzième jour environ.

En travaillant avec cette série, on a trouvé que la sédimentation des hématies était augmentée chez tous les vaccinés. Ceci peut nous rendre service pour trouver les gens prédisposés à l'infection.

Trois enfants ont été suivis pendant huit semaines

et ils étaient comparés avec trois enfants convalescents après des atteintes sévères. Les anticorps des trois enfants vaccinés étaient favorablement comparables à ceux des trois autres enfants.

Les singes étant très coûteux, Brodie a cherché un moyen plus pratique pour contrôler les vaccinations, Il a réussi à transmettre la maladie aux souris mais, après quelques passages, le virus se perd et doit être rétabli.

Bien que chez les enfants le vaccin ait montré un « Antibody-Response » qui se compare favorablement avec ceux des enfants convalescents, la preuve de sa valeur reste à voir en cas d'épidémie.

Bien que le vaccin fût employé à Kern County, Californie, l'incidence dans cette épidémie était trop basse, et le nombre des vaccinés trop faible pour donner des renseignements définitifs. Cependant il y avait 1.645 vaccinations. Aucun des vaccinés n'est tombé malade. La population de l'aire focale était 51.477 et le nombre des malades non vaccinés 89 de novembre 1934 à mai 1935 (période de vaccination). Dans 12 % on note des cas multiples dans la famille.

On a vu que le vaccin était sans danger. Avant d'essayer le vaccin chez l'homme, il a été nécessaire de déterminer si le virus fixe du singe pouvait protéger contre le virus humain fraîchement isolé. Burnet et Mc Namara ont dit que, dans un cas de la maladie chez le singe, il y avait des différences antigénétiques, tandis que Smith et Mc Kie disaient qu'il n'y avait seu-

lement que des différences de virulence. Weyer, Paul, Trask et Flexner ont suggéré que ce sont des différences immunologiques. La littérature est très vague. Cependant, Flexner a trouvé que le virus fixe animal protégeait contre le virus humain. C'est alors que Brodie a fait des immunisations croisées. Il a vacciné un singe avec son virus fixe et ainsi l'a protégé contre une dose (5 fois plus forte qu'une dose minima infectante du virus intra-cérébral) du virus humain. Ainsi les résultats s'accordaient avec ceux de Flexner, et Brodie plein d'espoir essayait le vaccin sur lui-même et ses collègues. C'est après qu'on l'a utilisé sur les enfants.

Malheureusement, l'immunité tissulaire ne peut pas être recherchée chez l'homme à cause des risques résidant dans l'inoculation directe du virus humain ou même du virus fixe animal. Cependant elle a été plus haute que l'immunité humorale, et il y a toute raison de croire, en considérant les bons résultats chez l'homme, que l'immunité tissulaire est très grande et ceci est la seule chose importante, car il a été démontré que la voie d'entrée était tissulaire (naso-pharynx), ce qui correspond aux conditions naturelles. Nous nous servons de l'immunité humorale seulement pour rechercher les résultats des expériences. D'ailleurs, le virus n'était jamais trouvé dans le sang. Par conséquent, nous n'avons rien à craindre de ce côté-là.

Dans *Louping III*, maladie des moutons aux Etats-Unis, on a vu que les vaccinations ne protégeaient pas

contre les inoculations intra-cérébrales, mais réussissaient dans les conditions naturelles.

Dans les bulletins reçus de Brodie et Kolmer, publiés le 5 octobre 1935, et de Bolduan publiés le 1^{er} novembre 1935, nous apprenons que des groupes importants d'enfants sont en train d'être vaccinés à New-York et New-Jersey. On espère avoir des statistiques définitives pour faire une enquête et une étude comparée des vaccinés et non-vaccinés en temps d'épidémie.

En conclusion, on est obligé d'admettre qu'il n'y a pas de méthode pratique pour identifier les individus prédisposés. Un diagnostic est impératif dans le stade pré-paralytique, et un isolement strict doit être fait pour empêcher la propagation. Les travaux de Brodie représentent une étape importante dans l'évolution de la médecine préventive de la poliomyélite.

Conclusions.

1° La poliomyélite existe encore aux Etats-Unis et fait chaque année des ravages.

2° Notre connaissance de la propagation ne nous permet pas d'empêcher les épidémies.

3° *a)* La pathogénie de la maladie neurotrope (l'envahissement de l'organisme en suivant les fibres nerveuses) suggère l'inefficacité du sérum de convalescent ;

b) Les données expérimentales supplémentaires avec les grandes doses du sérum, ou du sang total, appliquées dans les périodes de la maladie, nous montrent encore son inefficacité.

4° Dans la sérothérapie, il faut admettre deux choses :

a) Les anticorps ne peuvent jamais arriver au système nerveux central ;

b) Des doses énormes (comme le sérum des chevaux hyper-immunisés) doivent être employées, mais, dans ce cas même, la chance pour que le sérum réagisse est minime.

5° Il est très difficile et parfois impossible de voir les cas de poliomyélite dans la période pré-paralytique et, même quand on les voit, le plus souvent le diagnostic n'est positif que si la paralysie est déjà installée. Ainsi la thérapeutique de plus grande valeur est celle qui peut aider les cas diagnostiqués tard. Puisque nous n'avons rien de cet ordre-là, il faut recourir à la vaccinothérapie. Rien ne vaut la médecine préventive.

6° Les études cliniques et expérimentales contrôlées montrent que le sérum est inefficace dans les cas pré-paralytiques. La pathogénie nous en a montré la raison. Nous avons indiqué que le virus se déplace le long des voies nerveuses et se fixe finalement dans les cellules de la corne antérieure. Gardant ce fait à l'esprit, et sachant que le système nerveux central est bien isolé (du système hématogène) et fermé, il n'est pas probable que le sérum puisse atteindre les cellules nerveuses et, même s'il avait pénétré, il semble encore plus douteux qu'il puisse disloquer le virus. Se rappelant que le sérum est inefficace et que l'isolement est presque impossible à cause d'un haut pourcentage probable des porteurs, le meilleur moyen de combattre la maladie semble être une vaccination préventive.

7° Un vaccin anti-poliomyélitique (de Brodie, N.-Y.), inactivé par le formol, donne une production d'anticorps qui commence après une semaine environ et arrive à son maximum en 3-4 semaines. Cette produc-

tion a été décelable 8 mois après, et en plus grande quantité chez ceux recevant deux doses. Une seule dose donne des anticorps dans 75 % des cas, et deux doses donnent des anticorps dans presque tous les cas. La bonne dose est de 5 cmc., répétée à XI jours d'intervalle. Le vaccin est sans danger ; les animaux d'expérience n'ont jamais été infectés et il n'y avait pas eu de contamination sur 2.300 cas d'immunisation humaine.

8° Le vaccin a été employé en Californie. Tous les vaccinés furent indemnes (1654 total vaccinés ; population focale 51.477 ; cas de malades n'ayant pas été vaccinés 89). Evidemment l'incidence et le nombre des vaccinés étaient faibles, mais nous croyons que le vaccin a une grande valeur. En attendant que son efficacité puisse être prouvée en temps d'épidémie, nous avons plein espoir en sa valeur.

Vu : le Président de la thèse,
TANON.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. BELA, ROSNER. — Contribution à l'étude de la Poliomyélite épidémique. Thèse de Paris, 1931.
2. CAMBESSEDÈS. — La Poliomyélite. *Annales d'hyg.*, nov. 1930, p. 652.
3. FLEXNER et LEWIS. — *Jour. of A. M. A.*, jan. 1910.
4. FLEXNER et NOGUCHI. — *Jour. A. M. A.*, feb. 1913.
5. FLEXNER, CLARK et FRAZER. — *Jour. A. M. A.*, feb. 1913.
6. FLEXNER, CLARK et DOCHEZ. — *Jour. A. M. A.*, july 1913.
7. KLING, PETTERSON et WERNSTEDT. — *Zeitsf. Immunitæt zum exp. Therapie*, 1912.
8. LANGHOSTE. — *Jour. A. M. A.*, 28 déc. 1916.
9. LANDSTEINER et POPPER. — *Übertragung der Poliomyelitis acuta auf offer. Zeitschr. f. Immunitæt forsch.*, 1909, p. 377.
10. LEVADITI, KLING. — Etude sur Poliomyélite. *Annales de l'Institut Pasteur*, sept.-oct. 1913.
11. NETTER et LEVADITI. — *Soc. de biol.*, 9 avril 1910.
12. ROSENOW. — *Public health reports*, oct. 25. Washington.
13. TANON et CAMBESSEDÈS. — Désinfection des porteurs de germes. *Tribune Médicale*, mars 1929.
14. TANON et CAMBESSEDÈS. — *Médecine*, déc. 1930.
15. NETTER, LEVADITI et HORNUS. — *Bull. acad. méd.* Séance 11 avril, t. CIX, N° 15.
16. LEVADITI et HORNUS. — Etude de variation de virulence, périodicité, etc. de la Poliomyélite épidémique. *Bull. acad. méd.*, 26 avril 1932, t. CVII.

17. LEVADITI, KLING et HORNUS. — Transmission de la Poliomyélite par voie digestive. Séance de soc. biol., 7 jan. 1933, t. CXII, p. 43.
18. PEABODY, DOCHEZ et DRAPER. — Monograph of Rockefeller Institute on Poliomyelitis. N° 4, june 24, 1912.
19. U. S. Dept. of Hygiene Series. O. I. D. P., 1916, p. 1671.
20. BALL. — Poliomyelitis from standpoint of the neurologist. *St. Paul. Med. Jour.*, 1917, p. 229-235.
21. O. I. D. P., 1928, p. 400.
22. LEAKE, CLARKE et TALIEFERO. — U. S. pub. health service. O. I. D. P., 1928, p. 1775.
23. KLING. — Propagation par l'eau, porteurs sains, et état réfractaire, etc. O. I. D. P., 1928, p. 1799 et juillet 1931, p. 1233.
24. PARK. — Pathogenic Organisms. London, Baillière, 1928, 8.
25. FLEXNER. — Poliomyelitis. *Am. Jour. Med. Sc.*, 1917, p. 157-160.
26. ROSENOW. — Monkey immunity. *Jour. A. M. A.*, 1917, p. 280-282.
27. — Expts. on Monkeys. *Jour. Med. Res. Bost.*, 1917, p. 175-186 (Rosenow).
28. ROSENOW. — *Idem.* *Am. Jour. Physiol. Bost.*, 1916-1917, p. 612.
29. FELTON. — Cerebro-spinal in Poliomyelitis. *Jour. A. M. A.*, 1917, p. 752-759.
30. FLEXNER. — Passage of neutralizing substances into cerebro-spinal fluid in poliomyelitis. *Jour. Exp. Med. Balt.*, 1917, p. 499-505.
31. — *Idem.* Survival of virus 6 years in.
32. LEWIS. — Epidemiology. *Jour. Med. Res. Bost.*, 1916, p. 234.
33. ROSENOW. — Etiology. *L. I. Med. Jour. B'klyn*, 1917, p. 89-95.

34. KOLMER. — Contribution to the study of. *Jour. Exp. Med.* Balt., 1917, p. 789-806.
35. DRAPER. — Acute Poliomyelitis. Pa., 1917, Blakistone and Co., 8.
36. — Symposium on Poliomyelitis. *N.-Y. Med. Record.*, p. 1068-1071, 1917.
37. BALL. — O. I. D. P. Epidémie de Poliomyélite à Utica. N.-Y., 1921, p. 420, 1922.
38. ACOCK. — Milkborne Epidemics. *Am. Jour. Hyg.*, nov. 1927, p. 428-429.
39. BRODIE et GOLDBLOOM. — *Jour. Exp. Med.*, june 1931, p. 885-893.
40. RHODES. — Inoculation of Monkeys with Poliomyelitis virus and the effects of serum thereafter. *Jour. Exp. Med.*, jan. 1931, p. 115-121.
41. LEVADITI. — Convalescent serum in. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 106, mars 10, 1931, p. 383-385.
42. JUNGEBLATT. — Fate of Poliomyelitis virus after inoculation into normal then convalescent monkeys intracerebrally. *Proc. Soc. Exp. Méd. et Biol.*, 28 june, 1931, p. 1093-1096.
43. KLING et LEVADITI. — Conservation de l'agent pathogène dans le beurre. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 106, oct. 1931, p. 245-248.
44. WEYER. — Immunological differences between monkey and human virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 29-289-290, déc. 1931.
45. KRAMER. — Acute anterior Polio. Preliminary report. *N.-Y. state Med. Jour.*, 32, july, 1932, p. 855-857.
46. HOWIT. — Recent aspects of epidemiology. *Southwest Med. Jour.*, aug. 1932, p. 320-327.
47. KRAMER. — Probable mechanism of production. *N.-Y. state Med. Jour.*, 99-1048-1050, sept. 1932.

48. BRODIE. — Fallof immunizing power at intervals after complete paralysis of poliomyelitic tissue. *Proc. soc. exper., biol. and med.*, 30-1238-1241, june 1931.
49. LEVADITI, KLING et HORNUS. — Transmission. *Compte rendu soc. biol.*, 112, p. 43-45, jan. 1933.
50. BRODIE et ELVIDGE. — Portal of entry. *Science*, 79-235-236. mars 1934.
51. AYCOCK. — Exposure as a factor in age distribution. *Am. Jour. Pub. Health*, 24, p. 433-437, may 1934.
52. BRODIE. — Potency changes in storage of serum. *Jour. of Immunol.*, nov. 1934, p. 479-483.
53. KLING, LEVADITI et HORNUS. — Etudes sur les différents modes de contamination chez le singe. *Bull. acad. méd.*, may 1934, p. 709-716, Paris III.
54. BRODIE. — Active immunization of monkeys by germicidally inactivated virus. *Science*, 79-594-595, june 1934.
55. KRAMER, SCHAFER et PARK. — Production of anti-bodies by the injection of serum plus virus. *Jour. immunol.*, aug. 1934, p. 199-210.
56. BRODIE. — Immunisation of children with formal inactivated virus suspension. *Proc. soc. med and biol.*, nov. 1934, p. 300-302.
57. LEVADITI. — Inapparence de la poliomyélite épidémique. *Paris méd.*, 1^{er} jan. 1935, p. 37-39.
58. TOOMEY. — Explanation of mechanism production. *Annals of int. med.*, jan. 12, 1935.
59. BRODIE, GOLDBERG et STANLEY. — Transmission to mice. *Science*, 18 mars 1934, p. 319.
60. BRODIE. — Active Immunization. *Am. Jour. Pub. health*, jan. 1935, p. 54-67.
61. — Gericidally inactivated virus. *Idem*.
62. KOLMER, BRAHDY et RULE. — Successful vaccination in. *Jour. A. M. A.*, feb. 9, 1935, p. 456-460.

63. BRODIE. — Role of convalescent serum in pre-paralytic cases. *Jour. immunol.*, may 1935, p. 253-261.
64. FLEXNER et LEWIS. — Transmission of the diseases to monkeys by intra-cerebral inoculation of the virus. *Jour. A. M. A.*, 1909-1913 et *Jour. exp. med.*, 1913.
65. LANDSTEINER et LEVADITI. — Transmission from monkey to monkey. *Compte rendu soc. biol.*, 1909.
66. NOGUCHI et FLEXNER. — Cultures of. *Journ. exp. med.*, 1911-1913.
67. ROSENOW. — Strepto in Poliomyelitis. *Jour. med. ref.*, 1917 ; *Jour. Inf. Dis.*, 1918.
68. KRAUSE et MEINICKE. — Rabbits and guinea pigs in *Deutsch. med. Wochenschr.*, 1909.
69. MARKS et ROSENOW. — Guinea pigs and rabbits in. *Jour. exp. med.*, 1911-1916.
70. FLEXNER et AMOSS. — Neutralising power in. *Jour. exp. med.*, 1913-1914.
71. ABRAMSON. — Vaccination like rabies in Poliomyelitis. *Jour. A. M. A.*, 1918.
72. Editor of *A. M. A. Journal*. — Poliomyelitis in California, june 1934.
73. BOLDUAN et FRANT. — The recent outbreak of poliomyelitis in U. S. *Quart. Bull. Dept. Health, N.-Y. c.*, nov. 1, 1935.
74. HENRY et JOHNSON. — Poliomyelitis in Philadelphia. *Jour. A. M. A.*, july 14, 1934.
75. GEIGER, BECKER et GRAY. — Poliomyelitis 1934 outbreak in California. *Jour. A. M. A.*, aug. 4, 1934.
76. — Editor *A. M. A. Journal*. — The gastro-intestinal tract in poliomyelitis and the automatic nervous system in., sept. 15, 1934.
77. BRAHDY et LENARSKY. — Differential diagnosis in. *Jour. A. M. A.*, apr. 1934.

78. BRODIE et PARK. — Active immunisation in. *N.-Y. state Jour. of med.*, aug. 1935.
79. — Active immunisation. *Jour. A. M. A.*, 1935.
80. BRODIE. — Comparison between convalescent and non-convalescent serum. *Jour. exp. med.*, oct. 1932.
81. Cerebral involvement in. *Am. Jour. of Dis. Children.*, july 1934.
82. Distribution of virus in cerebro-spinal axis of monkeys. *Jour. immunol.*, july 1933.
83. BRODIE. — Rate of anti-body formation in monkeys actively immunized. *Jour. of immunol.*, oct. 1935.
84. NETTER, GENDRON et TORRAINE. — Sérum. *Compte rendu soc. biol.*, 70, 1911, p. 625-707-739.
85. SHERRINGTON. — Trans. royal soc. trop. and med., 1917, II, p. 54.
86. NEAL. — International committee on Poliomyelitis. Williams Wilkins and Co. Balt., 1932.
87. HARMON. — *Am. Jour. Dis. Child.*, 1934, 47, p. 1216.
-

